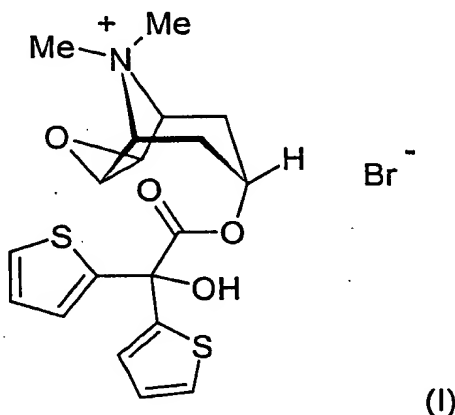


74338pri.203

Inhalable formulation of a solution containing a tiotropium salt

The present invention relates to a propellant-free inhalable formulation of a pharmaceutically acceptable salt of tiotropium dissolved in water or a mixture of water and ethanol and propellant-free inhalable aerosols resulting therefrom.

Tiotropium, chemically (1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonane, is known as tiotropium bromide from European Patent Application EP 418 716 A1. The bromide salt of tiotropium has the following chemical structure:



The compound has valuable pharmacological properties and is known by the name tiotropium bromide. Tiotropium and its salts are highly effective anticholinergics and can provide therapeutic benefit in the treatment of asthma or COPD (chronic obstructive pulmonary disease). The monohydrate of tiotropium bromide is also pharmacologically valuable.

Both compounds are a preferred object of the present invention.

The present invention relates to liquid active substance formulations of these compounds which can be administered by inhalation; the liquid formulations according to the invention have to meet high quality standards.

To achieve an optimum distribution of active substances in the lung it makes sense to use a liquid formulation without propellant gases administered using suitable inhalers. Those inhalers which are capable of nebulising a small amount of a liquid formulation in the dosage needed for therapeutic purposes within a few seconds into an aerosol suitable for therapeutic inhalation are particularly suitable. Within the



scope of the invention, preferred nebulisers are those in which an amount of less than 100 microlitres, preferably less than 50 microlitres, most preferably less than 20 microlitres of active substance solution can be nebulised preferably in one puff to form an aerosol having an average particle size of less than 20 microns, preferably less than 10 microns, so that the inhalable part of the aerosol already corresponds to the therapeutically effective quantity.

An apparatus of this kind for the propellant-free administration of a metered amount of a liquid pharmaceutical composition for inhalation is described in detail for example in International Patent Application WO 91/14468 "Atomizing Device and Methods" and also in WO 97/12687, cf. Figures 6a and 6b and the accompanying description. In a nebuliser of this kind a pharmaceutical solution is converted by means of a high pressure of up to 500 bar into an aerosol destined for the lungs, which is sprayed. Within the scope of the present specification reference is expressly made to the entire contents of the literature mentioned above.

In inhalers of this kind the formulations of solutions are stored in a reservoir. It is essential that the active substance formulations used are sufficiently stable when stored and at the same time are such that they can be administered directly, if possible without any further handling, in accordance with their medical purpose. Moreover, they must not contain any ingredients which might interact with the inhaler in such a way as to damage the inhaler or the pharmaceutical quality of the solution or of the aerosol produced.

To nebulise the solution a special nozzle is used as described for example in WO 94/07607, to which reference is expressly made here.

WO 98/27959 discloses formulations of solutions for the inhaler described above which contain as additive the disodium salt of editic acid (sodium edetate). For aqueous formulations of solutions which are to be converted into inhalable aerosols using the inhaler described above, the specification favours a minimum concentration of sodium edetate of 50 mg/100 ml, in order to reduce the incidence of spray anomalies. Among the Examples disclosed there is a formulation containing

tiotropium bromide. In this formulation the active substance is dissolved in water. The proportion of sodium edetate is again 50 mg / 100 ml.

Surprisingly, it has now been found that formulations of solutions of tiotropium salts in water or a water-ethanol mixture wherein the proportion of the additive sodium edetate is significantly less than 50 mg / 100 ml show a reduction in the scattering of the composition delivered, compared with the formulation containing tiotropium bromide known from the prior art. In addition, the spray quality is very good. The resulting aerosol has very good properties for administration by inhalation.

Another advantage of the formulation is that, thanks to the absence of or reduction in the additive sodium edetate in the active substance formulation, the pH of the solution formulation can be lowered.

It is therefore an aim of the present invention to provide an aqueous active substance formulation containing a pharmaceutically acceptable tiotropium salt which meets the high standards needed in order to be able to achieve optimum nebulisation of a solution using the inhalers mentioned hereinbefore. The active substance formulations according to the invention must be of sufficiently high pharmaceutical quality, i.e. they should be pharmaceutically stable over a storage time of some years, preferably at least one year, more preferably two years.

Another aim is to provide propellant-free formulations of solutions containing tiotropium salts which are nebulised under pressure using an inhaler, the composition delivered by the aerosol produced falling reproducibly within a specified range.

According to the invention, any pharmaceutically acceptable salts of tiotropium may be used for the formulation. When the term tiotropium salt is used within the scope of the present invention, this is to be taken as a reference to tiotropium. According to the invention a reference to tiotropium, which is the free ammonium cation, corresponds to a reference to tiotropium in the form of a salt (tiotropium salt) which contains an anion as counter-ion. Tiotropium salts which may be used within the scope of the present invention are preferably compounds which contain, in addition

to tiotropium as counter-ion (anion), chloride, bromide, iodide, methanesulphonate, para-toluenesulphonate and/or methylsulphate.

Within the scope of the present invention tiotropium bromide is preferred as the salt. References to tiotropium bromide within the scope of the present invention must always be taken as references to all possible amorphous and crystalline modifications of tiotropium bromide. These may for example contain molecules of solvent in their crystalline structure. Of all the crystalline modifications of tiotropium bromide those which also contain water (hydrates) are preferred according to the invention. It is particularly preferred within the scope of the present invention to use tiotropium bromide monohydrate.

In the formulations according to the invention the tiotropium salts are dissolved in a solvent. The solvent may be exclusively water, or it may be a mixture of water and ethanol. The relative proportion of ethanol to water is not limited, but the maximum limit is preferably up to 70 % by volume, particularly up to 60 % by volume and most preferably up to 30 % by volume. The remaining % by volume consist of water. The preferred solvent is water without the addition of ethanol.

The concentration of the tiotropium salt based on the proportion of tiotropium in the finished pharmaceutical preparation depends on the therapeutic effect sought. For most of the complaints which respond to tiotropium the concentration of tiotropium is between 0.0005 and 5 % by weight, preferably between 0.001 and 3 % by weight. In the case of tiotropium bromide or tiotropium bromide monohydrate the preferred amount based on tiotropium is 0.0005 to 0.5 % by weight, more preferably 0.0005 to 0.25 % by weight and particularly preferably 0.001 to 0.1 % by weight.

The pH of the formulation according to the invention is between 2.0 and 4.5, preferably between 2.5 and 3.5 and more preferably between 2.7 and 3.3 and particularly preferably between 2.7 and 3.2. Most preferred are pHs with an upper limit of 3.1.

The pH is adjusted by the addition of pharmacologically acceptable acids.

Examples of inorganic acids which are preferred for this purpose include: hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, sulphuric acid and/or phosphoric acid.

Examples of particularly suitable organic acids are: ascorbic acid, citric acid, malic acid, tartaric acid, maleic acid, succinic acid, fumaric acid, acetic acid, formic acid and/or propionic acid, etc. Preferred inorganic acids are hydrochloric acid and sulphuric acid. It is also possible to use acids which form an acid addition salt with the active substance or, in the case of combined preparations, with one of the active substances.

Of the organic acids, ascorbic acid, fumaric acid and citric acid are preferred. If desired, mixtures of the abovementioned acids may also be used, particularly in the case of acids which have other properties in addition to their acidifying properties, e.g. those which act as flavourings or antioxidants, such as for example citric acid or ascorbic acid.

Hydrochloric acid deserves special mention as an inorganic acid.

If desired, pharmacologically acceptable bases may be used to titrate the pH precisely. Suitable bases include for example alkali metal hydroxides and alkali metal carbonates. The preferred alkali ion is sodium. If bases of this kind are used, care must be taken to ensure that the resulting salts, which are then contained in the finished pharmaceutical formulation, are pharmacologically compatible with the abovementioned acid.

According to the invention, there is no need to add editic acid (EDTA) or one of the known salts thereof, sodium edetate, to the present formulation as a stabiliser or complexing agent.

Another embodiment contains this (these) compound(s).

In a preferred embodiment of this kind the content based on sodium edetate is less than 10 mg / 100 ml. In this case, there is one preferred range from 5 mg/ 100 ml to less than 10 mg/100 ml or another from greater than 0 to 5 mg/100ml.

In another embodiment the content of sodium edetate is 10 to 30 mg / 100 ml, preferably not more than 25 mg/ 100 ml.

In a preferred embodiment this additive is omitted entirely.

The remarks made concerning sodium edetate also apply analogously to other comparable additives which have complexing properties and can be used instead, such as for example nitrilotriacetic acid and the salts thereof.

By complexing agents is preferably meant within the scope of the present invention molecules which are capable of entering into complex bonds. Preferably, these compounds should have the effect of complexing cations, most preferably metal cations.

Cosolvents and/or other adjuvants may be added to the formulation according to the invention.

Preferred cosolvents are those which contain hydroxyl groups or other polar groups, for example alcohols - especially isopropylalcohol, glycols - especially propyleneglycol, polyethyleneglycol, polypropyleneglycol, glycoether, glycerol, polyoxyethylene alcohols and polyoxyethylene fatty acid esters, provided that these are not already being used as the solvent or suspension agent.

By adjuvants and additives are meant, in this context, any pharmacologically acceptable and therapeutically useful substance which is not an active substance, but can be formulated together with the active substance(s) in the pharmacologically suitable solvent, in order to improve the qualities of the active substance formulation. Preferably, these substances have no pharmacological effects or no appreciable or at least no undesirable pharmacological effects in the context of the desired therapy. The adjuvants and additives include, for example, surfactants such as e.g. soya lecithin, oleic acid, sorbitan esters such as sorbitan trioleate, polyvinylpyrrolidone, other stabilisers, complexing agents, antioxidants and/or preservatives which prolong the shelf life of the finished pharmaceutical formulation, flavourings, vitamins and/or

other additives known in the art. The additives also include pharmacologically acceptable salts such as sodium chloride, for example.

The preferred excipients include antioxidants such as ascorbic acid, for example, provided that it has not already been used to adjust the pH, vitamin A, vitamin E, tocopherols and similar vitamins or provitamins occurring in the human body.

Preservatives can be added to protect the formulation from contamination with pathogenic bacteria. Suitable preservatives are those known from the prior art, particularly benzalkonium chloride or benzoic acid or benzoates such as sodium benzoate in the concentration known from the prior art.

Preferred formulations contain only benzalkonium chloride and sodium edetate, in addition to the solvent water and the tiotropium salt.

In another preferred embodiment, sodium edetate is omitted.

As already mentioned a number of times, tiotropium bromide is obtained in EP 418 716 A1 and crystalline tiotropium bromide monohydrate may be obtained using a process which is described in more detail below.

In order to prepare the crystalline monohydrate according to the present invention, the tiotropium bromide obtained by the method disclosed in EP 418 716 A1, for example, first has to be taken up in water, heated, purified with activated charcoal and, after removal of the activated charcoal, the tiotropium bromide-monomonohydrate is slowly crystallised while cooling slowly.

The following procedure is preferably followed:

In a reaction vessel of suitable dimensions, the solvent is mixed with tiotropium bromide, which has been obtained by the method disclosed in EP 418 716 A1, for example.

For each mol of tiotropium bromide put in, 0.4 to 1.5 kg, preferably 0.6 to 1 kg, most preferably about 0.8 kg of water are used as solvent.

The mixture obtained is heated with stirring, preferably to above 50°C, most preferably to above 60°C. The maximum temperature which can be selected is determined by the boiling point of the solvent used. Preferably, the mixture is heated to a range from 80-90°C.

Activated charcoal, either dry or moistened with water, is added to this solution. Preferably, 10 to 50 g, more preferably 15 to 35 g, most preferably about 25 g of activated charcoal are put in per mol of tiotropium bromide used. If desired the activated charcoal is suspended in water before being added to the solution containing tiotropium bromide. 70 to 200 g, preferably 100 to 160 g, more preferably about 135 g of water are used, per mol of tiotropium bromide put in, in order to suspend the activated charcoal. If the activated charcoal is suspended in water beforehand, before being added to the solution containing tiotropium bromide, it is advisable to rinse again with the same amount of water.

After the activated charcoal has been added, stirring is continued at constant temperature for between 5 and 60 minutes, preferably between 10 and 30 minutes, more preferably for about 15 minutes and the mixture obtained is filtered to remove the activated charcoal. The filter is then rinsed with water. 140 to 400 g, preferably 200 to 320 g, most preferably about 270 g of water are used for this, per mol of tiotropium bromide used.

The filtrate is then slowly cooled, preferably to a temperature of 20-25°C. The cooling preferably takes place at a cooling rate of 1 to 10°C every 10 to 30 minutes, preferably 2 to 8°C every 10 to 30 minutes, more preferably 3 to 5°C every 10 to 20 minutes, most preferably 3 to 5°C about every 20 minutes. If desired, the cooling to 20 to 25°C may be followed by further cooling to below 20°C, more preferably to 10 to 15°C.

After cooling is complete, stirring is continued for between 20 minutes and 3 hours, preferably between 40 minutes and 2 hours, more preferably for about one hour to complete the crystallisation.

The crystals obtained are then isolated by filtering or suction filtering to remove the solvent. If it should prove necessary to subject the crystals obtained to a further washing step, it is advisable to use water or acetone as the washing solvent. 0.1 to 1.0 L, preferably 0.2 to 0.5 L, more preferably about 0.3 L of solvent may be used per mol of tiotropium bromide put in, in order to wash the tiotropium bromide monohydrate crystals obtained. If necessary the washing step may be repeated. The product obtained is dried *in vacuo* or using circulating heated air until a water content of 2.5 – 4.0 % is obtained.

According to one aspect the present invention therefore also relates to formulations of solutions of the type described above using crystalline tiotropium bromide monohydrate which may be obtained by the procedure described above.

The pharmaceutical formulations containing tiotropium salts according to the invention are preferably used in an inhaler of the kind described hereinbefore in order to produce the propellant-free aerosols according to the invention. At this point we should once again expressly mention the patent documents described hereinbefore, to which reference is hereby made.

As described at the beginning, a further developed embodiment of the preferred inhaler is disclosed in WO 97/12687 and Figure 6 thereof. This nebuliser (Respimat®) can advantageously be used to produce the inhalable aerosols according to the invention containing a tiotropium salt as active substance. Because of its cylindrical shape and handy size of less than 9 to 15 cm long and 2 to 4 cm wide, the device can be carried anywhere by the patient. The nebuliser sprays a defined volume of the pharmaceutical formulation out through small nozzles at high pressures, so as to produce inhalable aerosols.

The preferred atomiser essentially consists of an upper housing part, a pump housing, a nozzle, a locking clamp, a spring housing, a spring and a storage container, characterised by

- a pump housing fixed in the upper housing part and carrying at one end a nozzle body with the nozzle or nozzle arrangement,
- a hollow piston with valve body,
- a power take-off flange in which the hollow body is fixed and which is located in the upper housing part,
- a locking clamping mechanism located in the upper housing part ,
- a spring housing with the spring located therein, which is rotatably mounted on the upper housing part by means of a rotary bearing,
- a lower housing part which is fitted onto the spring housing in the axial direction.

The hollow piston with valve body corresponds to a device disclosed in WO 97/12687. It projects partially into the cylinder of the pump housing and is disposed to be axially movable in the cylinder. Reference is made particularly to Figures 1-4 - especially Figure 3 - and the associated parts of the description. At the moment of release of the spring the hollow piston with valve body exerts, at its high pressure

end, a pressure of 5 to 60 Mpa (about 50 to 600 bar), preferably 10 to 60 Mpa (about 100 to 600 bar) on the fluid, the measured amount of active substance solution. Volumes of 10 to 50 microlitres are preferred, volumes of 10 to 20 microlitres are more preferable, whilst a volume of 15 microlitres per actuation is particularly preferred.

The valve body is preferably mounted at the end of the hollow piston which faces the nozzle body.

The nozzle in the nozzle body is preferably microstructured, i.e. produced by micro-engineering. Microstructured nozzle bodies are disclosed for example in WO-94/07607; reference is hereby made to the contents of this specification, especially Figure 1 and the associated description.

The nozzle body consists for example of two sheets of glass and/or silicon securely fixed together, at least one of which has one or more microstructured channels which connect the nozzle inlet end to the nozzle outlet end. At the nozzle outlet end there is at least one round or non-round opening 2 to 10 microns deep and 5 to 15 microns wide, the depth preferably being 4.5 to 6.5 microns and the length being 7 to 9 microns.

If there is a plurality of nozzle openings, preferably two, the directions of spraying of the nozzles in the nozzle body may run parallel to each other or may be inclined relative to one another in the direction of the nozzle opening. In the case of a nozzle body having at least two nozzle openings at the outlet end, the directions of spraying may be inclined relative to one another at an angle of 20 degrees to 160 degrees, preferably at an angle of 60 to 150 degrees, most preferably 80 to 100°.

The nozzle openings are preferably arranged at a spacing of 10 to 200 microns, more preferably at a spacing of 10 to 100 microns, still more preferably 30 to 70 microns. A spacing of 50 microns is most preferred.

The directions of spraying therefore meet in the region of the nozzle openings.

As already mentioned, the liquid pharmaceutical preparation hits the nozzle body at an entry pressure of up to 600 bar, preferably 200 to 300 bar and is atomised through the nozzle openings into an inhalable aerosol. The preferred particle sizes of the aerosol are up to 20 microns, preferably 3 to 10 microns.

The locking clamping mechanism contains a spring, preferably a cylindrical helical compression spring as a store for the mechanical energy. The spring acts on the power take-off flange as a spring member the movement of which is determined by the position of a locking member. The travel of the power take-off flange is precisely limited by an upper stop and a lower stop. The spring is preferably tensioned via a stepping-up gear, e.g. a helical sliding gear, by an external torque which is generated when the upper housing part is turned relative to the spring housing in the lower housing part. In this case, the upper housing part and the power take-off flange contain a single- or multi-speed spline gear.

The locking member with the engaging locking surfaces is arranged in an annular configuration around the power take-off flange. It consists for example of a ring of plastics or metal which is inherently radially elastically deformable. The ring is arranged in a plane perpendicular to the axis of the atomiser. After the locking of the spring, the locking surfaces of the locking member slide into the path of the power take-off flange and prevent the spring from being released. The locking member is actuated by means of a button. The actuating button is connected or coupled to the locking member. In order to actuate the locking clamping mechanism the actuating button is moved parallel to the annular plane, preferably into the atomiser, and the deformable ring is thereby deformed in the annular plane. Details of the construction of the locking clamping mechanism are described in WO 97/20590.

The lower housing part is pushed axially over the spring housing and covers the bearing, the drive for the spindle and the storage container for the fluid.

When the atomiser is operated, the upper part of the housing is rotated relative to the lower part, the lower part taking the spring housing with it. The spring meanwhile is compressed and biased by means of the helical sliding gear, and the clamping mechanism engages automatically. The angle of rotation is preferably a whole-number fraction of 360 degrees, e.g. 180 degrees. At the same time as the spring is tensioned, the power take-off component in the upper housing part is moved along by a given amount, the hollow piston is pulled back inside the cylinder in the pump

housing, as a result of which some of the fluid from the storage container is sucked into the high pressure chamber in front of the nozzle.

If desired, a plurality of replaceable storage containers containing the fluid to be atomised can be inserted in the atomiser one after another and then used. The storage container contains the aqueous aerosol preparation according to the invention.

The atomising process is initiated by gently pressing the actuating button. The clamping mechanism then opens the way for the power take-off component. The biased spring pushes the piston into the cylinder in the pump housing. The fluid emerges from the nozzle of the atomiser in the form of a spray.

Further details of the construction are disclosed in PCT applications WO 97/12683 and WO 97/20590, to which reference is hereby made.

The components of the atomiser (nebuliser) are made of a material suitable for their function. The housing of the atomiser and – if the function allows – other parts as well are preferably made of plastics, e.g. by injection moulding. For medical applications, physiologically acceptable materials are used.

Figures 1a/b, which are identical to Figures 6 a/b of WO 97/12687, show the Respimat® nebuliser with which the aqueous aerosol preparations according to the invention can advantageously be inhaled.

Figure 1 a shows a longitudinal section through the atomiser with the spring under tension, Figure 2 b shows a longitudinal section through the atomiser with the spring released.

The upper housing part (51) contains the pump housing (52), on the end of which is mounted the holder (53) for the atomiser nozzle. In the holder is the nozzle body (54) and a filter (55). The hollow piston (57) fixed in the power take-off flange (56) of the locking clamping mechanism projects partly into the cylinder of the pump housing. At its end the hollow piston carries the valve body (58). The hollow piston is sealed off

by the gasket (59). Inside the upper housing part is the stop (60) on which the power take-off flange rests when the spring is relaxed. Located on the power take-off flange is the stop (61) on which the power take-off flange rests when the spring is under tension. After the tensioning of the spring, the locking member (62) slides between the stop (61) and a support (63) in the upper housing part. The actuating button (64) is connected to the locking member. The upper housing part ends in the mouthpiece (65) and is closed off by the removable protective cap (66).

The spring housing (67) with compression spring (68) is rotatably mounted on the upper housing part by means of the snap-fit lugs (69) and rotary bearings. The lower housing part (70) is pushed over the spring housing. Inside the spring housing is the replaceable storage container (71) for the fluid (72) which is to be atomised. The storage container is closed off by the stopper (73), through which the hollow piston projects into the storage container and dips its end into the fluid (supply of active substance solution).

The spindle (74) for the mechanical counter is mounted on the outside of the spring housing. The drive pinion (75) is located at the end of the spindle facing the upper housing part. On the spindle is the slider (76).

The nebuliser described above is suitable for nebulising the aerosol preparations according to the invention to form an aerosol suitable for inhalation.

If the formulation according to the invention is nebulised using the method described above (Respimat®), the mass expelled, in at least 97%, preferably at least 98% of all the actuations of the inhaler (puffs), should correspond to a defined quantity with a range of tolerance of not more than 25%, preferably 20% of this quantity. Preferably, between 5 and 30 mg, more preferably between 5 and 20 mg of formulation are delivered as a defined mass per puff.

However, the formulation according to the invention can also be nebulised using inhalers other than those described above, for example jet-stream inhalers.

Examples**I. Example of the synthesis of tiotropium bromide monohydrate**

15.0 kg of tiotropium bromide are added to 25.7 kg of water in a suitable reaction vessel. The mixture is heated to 80-90°C and stirred at constant temperature until a clear solution is formed. Activated charcoal (0.8 kg), moistened with water, is suspended in 4.4 kg of water, this mixture is added to the solution containing tiotropium bromide and rinsed with 4.3 kg of water. The mixture thus obtained is stirred for at least 15 min. at 80-90°C and then filtered through a heated filter into an apparatus which has been preheated to an outer temperature of 70°C. The filter is rinsed with 8.6 kg of water. The contents of the apparatus are cooled to a temperature of 20-25°C at a rate of 3-5°C every 20 minutes. Using cold water the apparatus is cooled further to 10-15°C and crystallisation is completed by stirring for at least another hour. The crystals are isolated using a suction filter drier, the crystal slurry isolated is washed with 9 L of cold water (10-15°C) and cold acetone (10-15°C). The crystals obtained are dried at 25°C for 2 hours in a nitrogen current. Yield: 13.4 kg of tiotropium bromide monohydrate (86 % of theory).

II. Examples of formulations

100 g of pharmaceutical preparation contain:

Example	Amount of tiotropium bromide, based on tiotropium:	Amount of tiotropium bromide monohydrate, based on tiotropium:	Amount of benzalkonium chloride	Amount of sodium edetate	pH, adjusted with HCl (1N)
1	0.099 g	---	10 mg	25 mg	3.0
2	0.006 g	---	10 mg	25 mg	3.0
3	0.099 g	---	10 mg	10 mg	3.0
4	0.006 g	---	10 mg	10 mg	3.0
5	---	0.099 g	10 mg	25 mg	3.0
6	---	0.006 g	10 mg	25 mg	3.0
7	---	0.099 g	10 mg	10 mg	3.0
8	---	0.006 g	10 mg	10 mg	3.0

The remainder is water.

Patent Claims

1. Pharmaceutical preparation consisting of
 - a tiotropium salt as active substance, in a concentration based on tiotropium of between 0.0005 and 5 % by weight,
 - water or a water/ethanol mixture as solvent for the active substance,
 - acid for achieving a pH between 2.0 and 4.5;
 - a pharmacologically acceptable preservative,
 - optionally a pharmacologically acceptable complexing agent and/or stabiliser and/or a [sic] and/or a pharmacologically acceptable cosolvent and/or other pharmacologically acceptable adjuvants and additives in addition to the preservative.
2. Pharmaceutical preparation according to claim 1, characterised in that the tiotropium salt is a salt with HBr, HCl, HI, monomethylsulphuric acid ester, methanesulphonic acid and/or p-toluenesulphonic acid.
3. Pharmaceutical preparation according to claim 1, characterised in that the active substance is tiotropium bromide.
4. Pharmaceutical preparation according to claim 1, characterised in that the active substance is tiotropium bromide monohydrate.
5. Pharmaceutical preparation according to one of claims 1 to 4, characterised in that the solvent is water.
6. Pharmaceutical preparation according to one of claims 1 to 4, characterised in that the solvent is a water-ethanol mixture with preferably up to 70 vol.% of

ethanol, more preferably up to 60 vol.% of ethanol and most preferably up to 30 vol.% of ethanol.

7. Pharmaceutical preparation according to one of claims 1 to 6, characterised in that it does not contain a complexing agent.
8. Pharmaceutical preparation according to one of claims 1 to 7, characterised in that it does not contain a stabiliser.
9. Pharmaceutical preparation according to one of claims 1 to 6, characterised in that editic acid salt is present in an amount of greater than 0 up to 25 mg /100 ml, preferably from 5 to less than 10 mg /100 ml.
10. Pharmaceutical preparation according to claim 9, characterised in that the editic acid salt is sodium edetate.
11. Pharmaceutical preparation according to one of claims 1 to 10, characterised in that the pH is between 2.5 and 3.5, preferably between 2.7 and 3.3 and most preferably between 2.7 and 3.0.
12. Pharmaceutical preparation according to one of claims 1 to 11, characterised in that the concentration based on tiotropium is between 0.001 and 3 % by weight, preferably 0.0005 to 0.5 % by weight, more preferably 0.0005 to 0.25 % by weight and particularly preferably 0.001 to 0.1 % by weight.
13. Pharmaceutical preparation according to one of claims 1 to 12, characterised in that the preparation contains benzalkonium chloride as preservative.
14. Pharmaceutical preparation according to one of claims 1 to 6 and 9 to 13, characterised in that cosolvents and/or pharmacologically acceptable adjuvants and additives are used in addition to the preservative.
15. Pharmaceutical preparation according to claim 14, characterised in that the preparation contains an antioxidant as adjuvant.

16. Pharmaceutical preparation according to one of claims 1 to 15, characterised in that no cosolvents and/or pharmacologically acceptable adjuvants and additives are used apart from the preservative.
17. Pharmaceutical preparation containing water, 0.1 % by weight of tiotropium bromide, 0.01 % by weight of benzalkonium chloride, 0.05 % by weight of sodium edetate, which is adjusted to a pH of 3.0 using hydrochloric acid.
18. Pharmaceutical preparation according to one of claims 1 to 17 for use as a pharmaceutical composition for administration by inhalation.
19. Use of a pharmaceutical preparation according to one of claims 1 to 18 for nebulising in an inhaler according to WO 91/14468 or an inhaler as described in Figures 6a and 6b of WO 97/12687.
20. Use of a pharmaceutical preparation according to one of claims 1 to 18 for nebulising in an inhaler which nebulises defined amounts of the pharmaceutical formulation by the application of pressures from 100 to 600 bar through a nozzle having at least one nozzle opening with a depth of 2 to 10 microns and a width of 5 to 15 microns to form an inhalable aerosol.
21. Use according to claim 20, characterised in that the at least one nozzle opening is at least two nozzle openings which are inclined relative to one another in the direction of the nozzle opening at an angle of from 20 degrees to 160 degrees.
22. Use according to claim 20 or 21, characterised in that the defined amounts are 10 to 50 microlitres.
23. Use according to one of claims 20 to 21, characterised in that the inhaler is 9 to 15 cm long and 2 to 4 cm wide.

24. Use according to one of claims 20 to 23, characterised in that the mass of formulation delivered in at least 97% of all actuations of the inhaler is between 5 and 30 mg with a range of tolerance of 25%.
25. Use according to one of claims 20 to 23, characterised in that the mass of formulation delivered in at least 97% of all actuations of the inhaler is between 5 and 30 mg with a range of tolerance of 20%.
26. Use according to one of claims 24 or 25, characterised in that the mass delivered is achieved in at least 98% of all actuations of the inhaler.

Abstract

The present invention relates to a propellant-free inhalable formulation of tiotropium bromide or tiotropium bromide monohydrate dissolved in water or in a mixture of water and ethanol and propellant-free inhalable aerosols resulting therefrom.

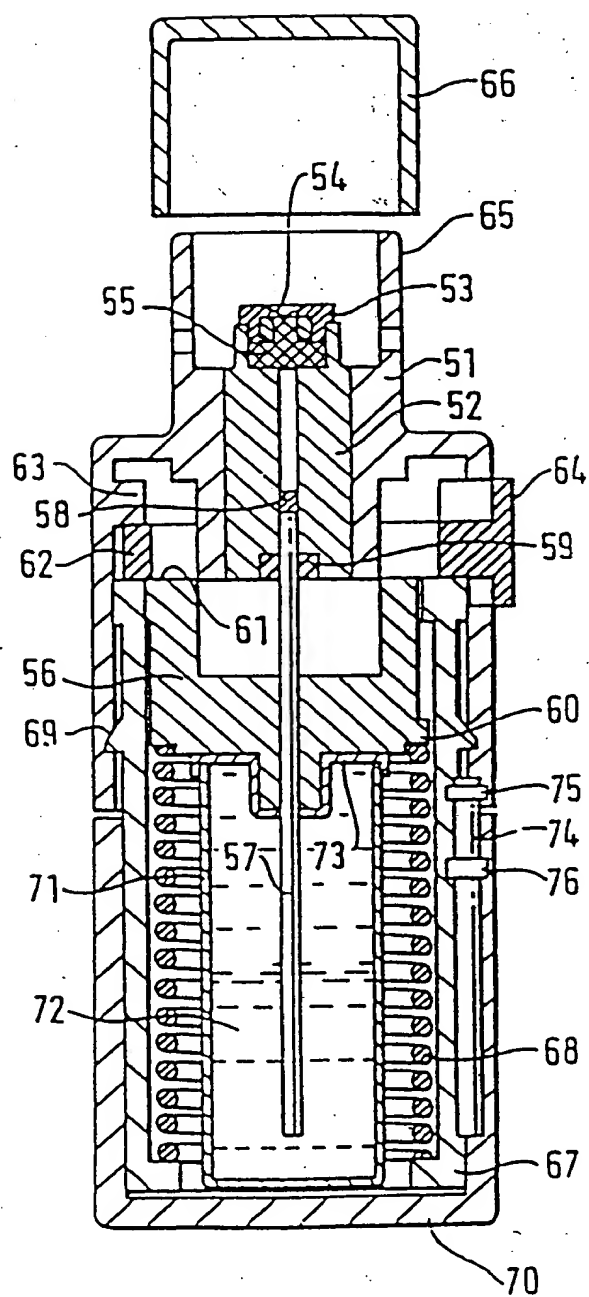


FIG. 1 a

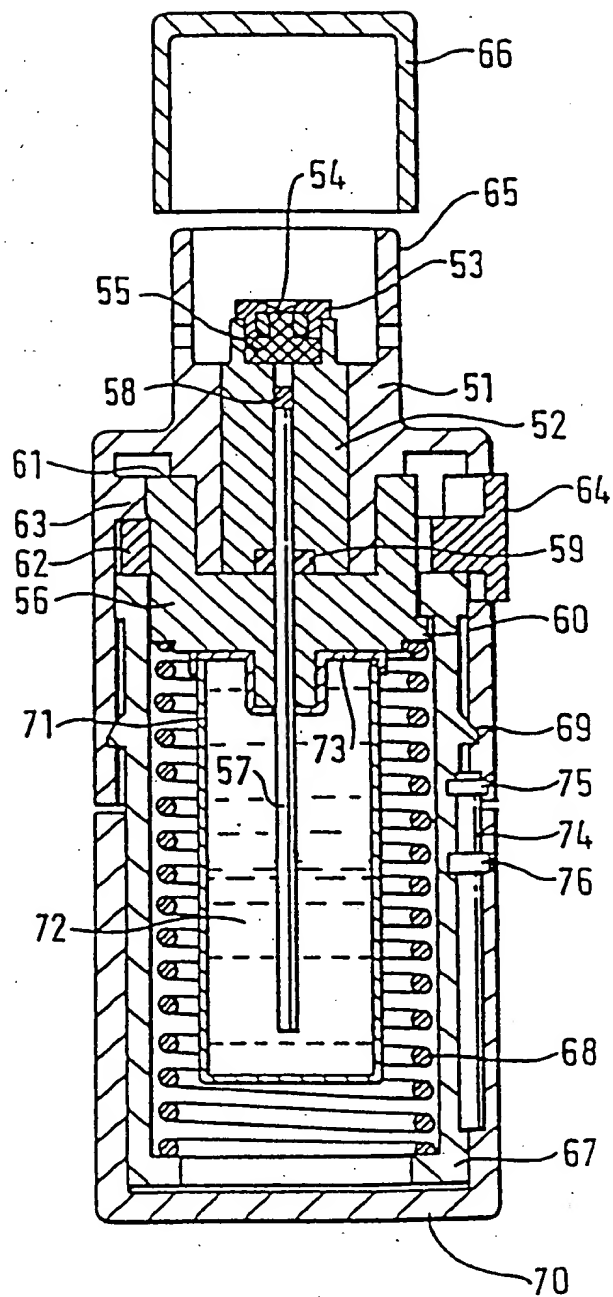


FIG. 1 b

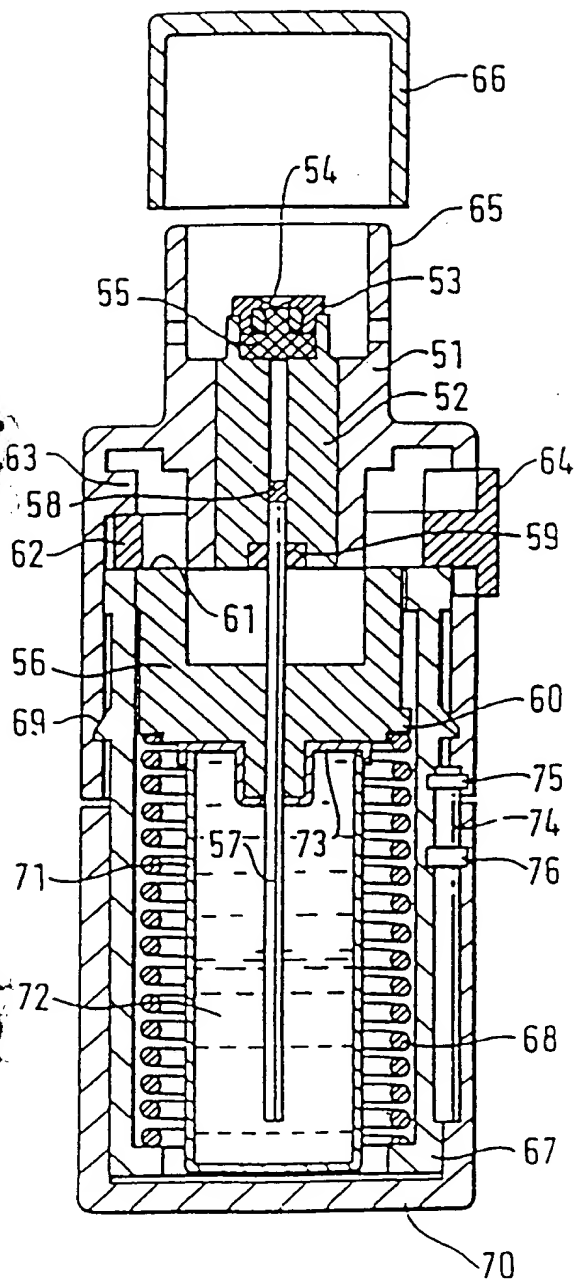


FIG. 1 a

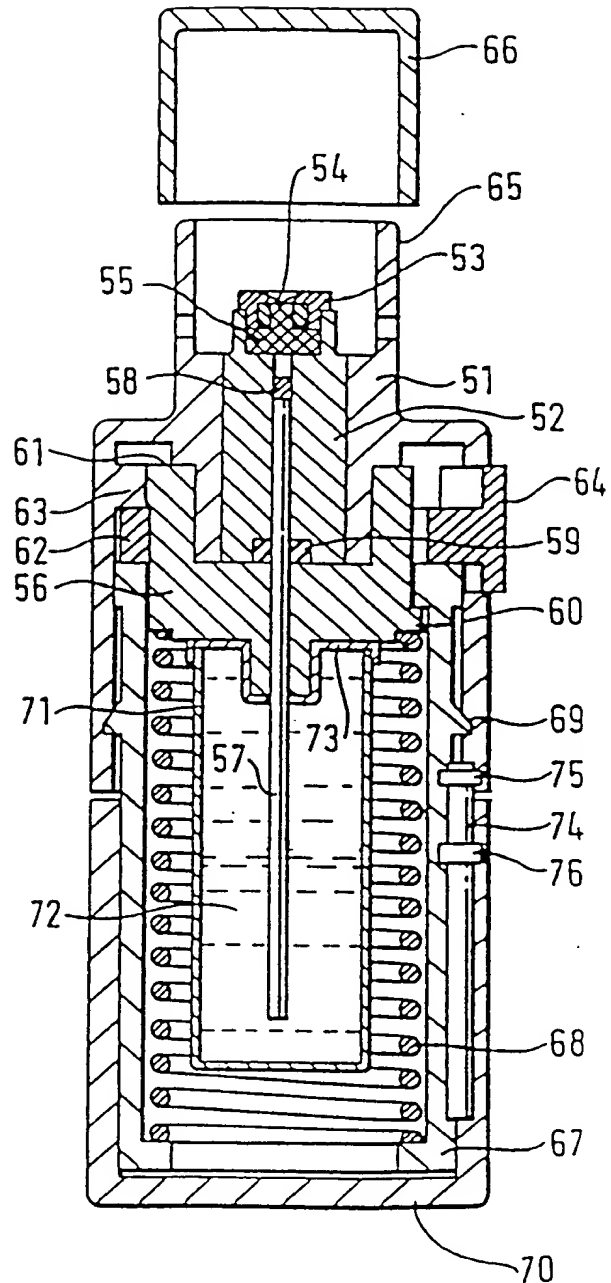


FIG. 1 b



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 100 54 036.8

Anmeldetag: 31. Oktober 2000

Anmelder/Inhaber: Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim/DE

Bezeichnung: Inhalative Lösungsformulierung mit einem Tiotropium-
salz

IPC: A 61 K 31/45

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

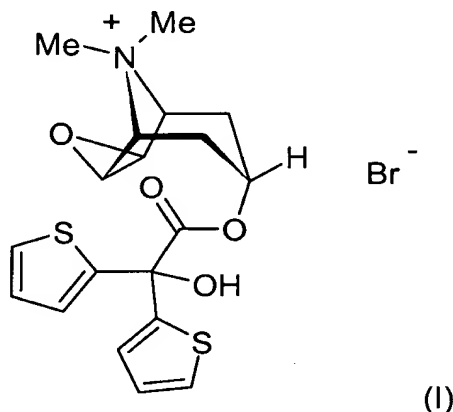
München, den 7. September 2001
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Faust

Inhalative Lösungsformulierung mit einem Tiotropiumsals

Die vorliegende Erfindung betrifft eine treibgasfreie Inhalationsformulierung von einem in Wasser oder in einem Gemisch aus Wasser und Ethanol gelöstem pharmazeutisch akzeptablen Salz von Tiotropium und daraus resultierenden treibgasfreien inhalierbaren Aerosolen.

Tiotropium, chemisch $(1\alpha,2\beta,4\beta,5\alpha,7\beta)$ -7-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonane, ist als Tiotropiumbromid aus der Europäischen Patentanmeldung EP 418 716 A1 bekannt. Das Bromid-Salz des Tiotropiums weist die folgende chemische Struktur auf:



Die Verbindung besitzt wertvolle pharmakologische Eigenschaften und ist unter dem Namen Tiotropiumbromid bekannt. Tiotropium und seine Salze stellen ein hochwirksame Anticholinergika dar und können deshalb bei der Therapie von Asthma oder COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung) einen therapeutischen Nutzen entfalten. Pharmakologisch ebenfalls interessant ist das Monohydrat des Tiotropiumbromids. Beide Verbindungen sind bevorzugter Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die vorliegende Erfindung beschäftigt sich mit inhalativ applizierbaren flüssigen Wirkstoffformulierungen dieser Verbindungen, wobei die erfindungsgemäßen flüssigen Formulierungen hohen Qualitätsstandards genügen müssen.

Um eine optimale Wirkstoffverteilung der Wirksubstanzen in der Lunge zu erhalten, bietet sich die Applikation einer flüssigen, auf Treibgase verzichtenden, Formulierung mittels dafür geeignet Inhalatoren an. Besonders geeignet sind solche Inhalatoren,

die eine kleine Menge einer flüssigen Formulierung in der therapeutisch notwendigen Dosierung binnen weniger Sekunden in ein therapeutisch-inhalativ geeignetes Aerosol vernebeln können. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind solche Vernebler bevorzugt, bei denen bereits eine Menge von weniger als 100 Mikroliter, bevorzugt weniger als 50 Mikroliter, ganz bevorzugt weniger als 20 Mikroliter Wirkstofflösung mit bevorzugt einem Hub zu einem Aerosol mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von weniger als 20 Mikrometern, bevorzugt weniger als 10 Mikrometern, so vernebelt werden können, daß der inhalierbare Anteil des Aerosols bereits der therapeutisch wirksamen Menge entspricht. Eine derartige Vorrichtung zur treibgasfreien Verabreichung einer dosierten Menge eines flüssigen Arzneimittels zur inhalativen Anwendung, wird beispielsweise in der internationalen Patentanmeldung WO 91/14468 "Atomizing Device and Methods" als auch in der WO 97/12687, dort Figuren 6a und 6b und der dazugehörigen Beschreibung, ausführlich beschrieben. In einem solchen Vernebler wird eine Arzneimittellösung mittels hohen Drucks von bis zu 500 bar in ein lungengängiges Aerosol überführt und versprüht. Auf die genannten Referenzen wird im Rahmen der vorliegenden Erfindungsbeschreibung ausdrücklich in Gänze Bezug genommen.

In solchen Inhalatoren werden die Lösungsformulierungen in einem Reservoir gelagert. Dabei ist es notwendig, daß die verwendeten Wirkstoffformulierungen eine ausreichende Lagerstabilität aufweisen und gleichzeitig so beschaffen sind, daß sie dem medizinischen Zweck entsprechend möglichst ohne weitere Manipulation, direkt appliziert werden können. Ferner dürfen sie keine Bestandteile aufweisen, die so mit dem Inhalator wechselwirken können, daß der Inhalator oder die pharmazeutische Qualität der Lösung, respektive des erzeugten Aerosols, Schaden nehmen könnte.

Zur Vernebelung der Lösung wird eine spezielle Düse verwendet, wie sie beispielsweise die WO 94/07607 beschreibt, auf die hiermit ausdrücklich Bezug genommen wird.

Die WO 98/27959 offenbart Lösungsformulierungen für den oben beschriebenen Inhalator, die als Zusatz das Dinatriumsalz der Editinsäure (Natriumedetat) enthalten. Die Schrift favorisiert für wässrige Lösungsformulierungen, die mit Hilfe des eingangs beschriebenen Inhalators in inhalierbare Aerosole versprüht werden sollen, eine

Mindestkonzentration an Natriumedetat von 50 mg/100 ml um die Inzidenz von Sprühanomalien zu verringern. Unter den offenbarten Beispielen findet sich eine Formulierung mit Tiotropiumbromid. Bei dieser Formulierung ist der Wirkstoff in Wasser gelöst. Der Anteil an Natriumedetat beträgt ebenfalls 50 mg / 100 ml.

Überraschend wurde jetzt gefunden, daß Lösungsformulierungen von Tiotropium-Salzen in Wasser oder einem Wasser-Ethanol-Gemisch, bei denen der Anteil des Zusatzstoffs Natriumedetat deutlich unterhalb von 50 mg / 100 ml liegt, gegenüber der aus dem Stand der Technik bekannten Formulierung mit Tiotropiumbromid eine Reduktion der Streuung der ausgebrachten Masse aufweist. Zusätzlich ist die Sprayqualität sehr gut.

Das daraus resultierende Aerosol weist für die inhalative Applikation sehr gute Eigenschaften auf.

Ein weiterer Vorteil der Formulierung besteht darin, daß durch den Verzicht bzw. die Reduktion des Zusatzstoffs Natriumedetat in der Wirkstoffformulierung der pH-Wert der Lösungsformulierung gesenkt werden kann.

Es ist daher eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine wässrige Wirkstoffformulierung mit einem pharmazeutisch akzeptablen Tiotropium-Salz zu schaffen, welche den hohen Standards genügt, die notwendig sind, um eine Lösung mittels der eingangs genannten Inhalatoren optimal vernebeln zu können. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffformulierungen müssen dabei auch eine ausreichende pharmazeutische Qualität aufweisen, d.h. sie sollten über eine Lagerzeit von einigen Jahren, bevorzugt von mindestens einem Jahr, stärker bevorzugt von zwei Jahren pharmazeutisch stabil sein.

Eine weitere Aufgabe besteht darin, treibgasfreie Lösungsformulierungen mit Tiotropiumsalzen zu schaffen, die mittels eines Inhalators unter Druck vernebelt werden, wobei die im generierten Aerosol ausgebrachte Masse reproduzierbar innerhalb eines definierten Bereichs liegt.

Erfindungsgemäß können für die Formulierung alle pharmazeutisch akzeptablen Salze des Tiotropiums eingesetzt werden. Wird im Rahmen der vorliegenden

Erfindung der Begriff Tiotropium-Salz verwendet, so ist dies als Bezugnahme auf Tiotropium zu verstehen. Eine Bezugnahme auf Tiotropium, welches das freie Ammoniumkation darstellt, entspricht erfindungsgemäß einer Bezugnahme auf Tiotropium in Form eines Salzes (Tiotropium-Salz), welches ein Anion als Gegenion enthält. Als im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbare Tiotropium-Salze sind bevorzugt Verbindungen zu verstehen, die neben Tiotropium als Gegenion (Anion) Chlorid, Bromid, Iodid, Methansulfonat, para-Toluolsulfonat und/oder Methylsulfat enthalten.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist als Salz das Tiotropiumbromid bevorzugt. Bezugnahmen auf Tiotropiumbromid sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung stets als Bezugnahmen auf alle möglichen amorphen und kristallinen Modifikationen des Tiotropiumbromids zu verstehen. Diese können beispielsweise in der kristallinen Struktur Lösemittelmoleküle mit einschließen. Von allen kristallinen Modifikationen des Tiotropiumbromids sind erfindungsgemäß diejenigen, die Wasser mit einschließen (Hydrate) bevorzugt. Besonders bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung das Tiotropiumbromid-Monohydrat einsetzbar.

In den erfindungsgemäßen Formulierungen liegen die Tiotropium-Salze in einem Lösungsmittel gelöst vor. Dabei kann das Lösungsmittel ausschließlich Wasser sein, oder es ist ein Gemisch aus Wasser und Ethanol. Der relative Anteil an Ethanol gegenüber Wasser ist nicht begrenzt, bevorzugt liegt die maximale Grenze jedoch bei bis 70 Volumenprozent, insbesondere bei bis zu 60 Volumenprozent und besonders bevorzugt bei bis zu 30 Volumenprozent. Die restlichen Volumenprozent werden von Wasser aufgefüllt. Bevorzugtes Lösungsmittel ist Wasser ohne ethanolischen Zusatz.

Die Konzentration des Tiotropium-Salzes bezogen auf den Anteil an Tiotropium in der fertigen Arzneimittelzubereitung ist abhängig von dem angestrebten therapeutischen Effekt. Für die Mehrzahl der auf Tiotropium ansprechenden Erkrankungen liegt die Konzentration an Tiotropium zwischen 0,0005 und 5 Gew. %, bevorzugt zwischen 0,001 und 3 Gew.%. Im Fall des Tiotropiumbromids bzw. Tiotropiumbromid-Monohydrats liegt die bevorzugte Menge bezogen auf Tiotropium

bei 0,0005 bis 0,5 Gew.%, stärker bevorzugt bei 0,0005 bis 0,25 Gew.% und besonders bevorzugt bei 0,001 bis 0.1 Gew. %.

Der pH-Wert der erfindungsgemäßen Formulierung liegt zwischen 2,0 und 4,5, bevorzugt zwischen 2,5 und 3,5 und stärker bevorzugt zwischen 2,7 und 3,3 und besonders bevorzugt zwischen 2,7 und 3,2. Am stärksten bevorzugt sind pH-Werte mit einer oberen Grenze von 3,1.

Der pH-Wert wird durch Zugabe von pharmakologisch verträglichen Säuren eingestellt.

Beispiele für diesbezüglich bevorzugte anorganische Säuren sind: Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und/oder Phosphorsäure.

Beispiele für besonders geeignete organische Säuren sind: Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und/oder Propionsäure und andere. Bevorzugte anorganische Säuren sind Salzsäure, Schwefelsäure. Es können auch die Säuren verwendet werden, die bereits mit dem Wirkstoff oder im Fall von

Kombinationspräparaten mit einem der Wirkstoffe ein Säureadditionssalz bilden.

Unter den organischen Säuren sind Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure bevorzugt. Gegebenenfalls können auch Gemische der genannten Säuren eingesetzt werden, insbesondere in Fällen von Säuren, die neben ihren

Säuerungseigenschaften auch andere Eigenschaften, z.B. als Geschmackstoffe oder Antioxidantien besitzen, wie beispielsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure.

Als anorganische Säuren wird ausdrücklich Salzsäure genannt.

Gegebenenfalls können auch pharmakologisch verträgliche Basen zum genauen Austitrieren des pH-Wertes eingesetzt werden. Als Basen eignen sich beispielsweise Alkalihydroxide und Alkalicarbonate. Bevorzugtes Alkaliion ist Natrium. Werden solche Basen verwendet, ist darauf zu achten, daß auch die daraus resultierenden Salze, die dann in der fertigen Arzneimittelformulierung enthalten sind, mit der oben genannten Säure pharmakologisch akzeptabel ist.

Erfindungsgemäß kann in der vorliegenden Formulierung auf den Zusatz von Editinsäure (EDTA) oder einem der bekannten Salze davon, Natriumedetat, als Stabilisator oder Komplexbildner verzichtet werden.

Eine andere Ausführungsform beinhaltet diese Verbindung(en).

In einer solchen bevorzugten Ausführungsform liegt der Gehalt bezogen auf Natriumedetat unter 10 mg / 100 ml. In diesem Fall findet sich ein bevorzugter Bereich zwischen 5 mg/ 100 ml und kleiner 10 mg/100 ml oder ein anderer zwischen größer 0 und 5 mg/100ml.

In einer anderen Ausführungsform beträgt der Gehalt an Natriumedetat 10 bis zu 30 mg / 100 ml, bevorzugt beträgt er maximal 25 mg/ 100 ml.

In einer bevorzugten Ausführungsform wird auf diesen Zusatz gänzlich verzichtet.

Analoges wie bereits für Natriumedetat ausgeführt, gilt auch für andere vergleichbare Zusatzstoffe, die komplexbildende Eigenschaften aufweisen und anstelle dessen verwendet werden können, wie beispielsweise Nitrilotriessigsäure und deren Salze.

Unter Komplexbildner werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung bevorzugt Moleküle verstanden, die in der Lage sind Komplexbindungen einzugehen.

Bevorzugt sollen durch diese Verbindungen Kationen, besonders bevorzugt metallische Kationen komplexiert werden.

Der erfindungsgemäßen Formulierung können Co-Solventien und/oder weitere Hilfsstoffe zugesetzt werden.

Bevorzugte Co-Solventien sind solche, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester, sofern sie nicht bereits das Lösungs- oder Suspensionsmittel sind.

Unter Hilfs- und Zusatzstoffen wird in diesem Zusammenhang jeder pharmakologisch verträgliche und therapeutisch sinnvolle Stoff verstanden, der kein Wirkstoff ist, aber zusammen mit dem (den) Wirkstoff(en) in dem pharmakologisch geeigneten Lösungsmittel formuliert werden kann, um die qualitativen Eigenschaften der Wirkstoffformulierung zu verbessern. Bevorzugt enthalten diese Stoffe keine oder im Kontext mit der angestrebten Therapie keine nennenswerte oder zumindest keine unerwünschte pharmakologische Wirkung. Zu den Hilfs- und Zusatzstoffen zählen z.B. oberflächenaktive Stoffe, wie z.B. Sojalecithin, Ölsäure, Sorbitanester, wie Sorbitantrioleat, Polyvinylpyrrolidon sonstige Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, die die Verwendungsdauer der fertigen Arzneimittelformulierung verlängern, Geschmacksstoffe, Vitamine und/oder sonstige dem Stand der Technik bekannte Zusatzstoffe. Zu den Zusatzstoffen zählen auch pharmakologisch unbedenkliche Salze wie beispielsweise Natriumchlorid.

Zu den bevorzugten Hilfsstoffen zählen Antioxidantien, wie beispielsweise Ascorbinsäure, sofern nicht bereits für die Einstellung des pH-Werts verwendet, Vitamin A, Vitamin E, Tocopherole und ähnliche im menschlichen Organismus vorkommende Vitamine oder Provitamine.

Konservierungsstoffe können eingesetzt werden, um die Formulierung vor Kontamination mit pathogenen Keimen zu schützen. Als Konservierungsstoffe eignen sich die dem Stand der Technik bekannten, insbesondere Benzalkoniumchlorid oder Benzoesäure bzw. Benzoate wie Natriumbenzoat in der aus dem Stand der Technik bekannten Konzentration.

Bevorzugte Formulierungen enthalten außer dem Lösungsmittel Wasser und dem Tiotropiumsalz nur noch Benzalkoniumchlorid und Natriumedetat.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform wird auf Natriumedetat verzichtet.

Wie bereits mehrfach erwähnt, wird Tiotropiumbromid in der EP 418 716 A1, kristallines Tiotropiumbromid-Monohydrat kann mittels eines Herstellverfahrens, welches nachfolgend detaillierter beschrieben wird, erhalten werden. Zur Herstellung des kristallinen Monohydrats gemäß der vorliegenden Erfindung ist es erforderlich, Tiotropiumbromid, welches beispielsweise nach der in der EP

418 716 A1 offenbarten Herstellungsvorschrift erhalten worden ist, in Wasser aufzunehmen, zu Erwärmen, eine Reinigung mit Aktivkohle durchzuführen und nach Abtrennen der Aktivkohle unter langsamem Abkühlen das Tiotropiumbromid-Monohydrat langsam zu kristallisieren.

Bevorzugt wird wie nachfolgend beschrieben vorgegangen.

In einem geeignet dimensionierten Reaktionsgefäß wird das Lösemittel mit Tiotropiumbromid, welches beispielsweise nach der in der EP 418 716 A1 offenbarten Herstellungsvorschrift erhalten worden ist, gemischt.

Pro Mol eingesetztes Tiotropiumbromid werden 0,4 bis 1,5 kg, bevorzugt 0,6 bis 1 kg, besonders bevorzugt ca. 0,8 kg Wasser als Lösemittel verwendet.

Die erhaltene Mischung wird unter Rühren erwärmt, vorzugsweise auf mehr als 50°C, besonders bevorzugt auf mehr als 60°C. Die maximal wählbare Temperatur bestimmt sich durch den Siedepunkt des verwendeten Lösemittels Wasser.

Vorzugsweise wird die Mischung auf einen Bereich von 80-90°C erhitzt.

In diese Lösung wird Aktivkohle, trocken oder wasserfeucht, eingebracht. Bevorzugt werden pro Mol eingesetztes Tiotropiumbromid 10 bis 50 g, besonders bevorzugt 15 bis 35 g, höchst bevorzugt etwa 25 g Aktivkohle eingesetzt. Gegebenenfalls wird die Aktivkohle vor Einbringen in die Tiotropiumbromid-haltige Lösung in Wasser aufgeschlämmt. Pro Mol eingesetztes Tiotropiumbromid werden zum Aufschlämmen der Aktivkohle 70 bis 200 g, bevorzugt 100 bis 160 g, besonders bevorzugt ca. 135 g Wasser verwendet. Wird die Aktivkohle vor Einbringen in die Tiotropiumbromid-haltige Lösung zuvor in Wasser aufgeschlämmt, empfiehlt es sich, mit der gleichen Menge Wasser nachzuspülen.

Bei konstanter Temperatur wird nach erfolgter Aktivkohlezugabe zwischen 5 bis 60 Minuten, bevorzugt zwischen 10 und 30 Minuten, besonders bevorzugt etwa 15 Minuten weitergerührt und die erhaltene Mischung filtriert, um die Aktivkohle zu entfernen. Der Filter wird anschließend mit Wasser nachgespült. Hierfür werden pro Mol eingesetztes Tiotropiumbromid 140 bis 400 g, bevorzugt 200 bis 320 g, höchst bevorzugt ca. 270 g Wasser verwendet.

Das Filtrat wird anschließend langsam abgekühlt, vorzugsweise auf eine Temperatur von 20-25°C. Die Abkühlung wird vorzugsweise mit einer Abkühlrate von 1 bis 10°C pro 10 bis 30 Minuten, bevorzugt von 2 bis 8°C pro 10 bis 30 Minuten, besonders bevorzugt von 3 bis 5°C pro 10 bis 20 Minuten, höchst bevorzugt von 3 bis 5°C pro ca. 20 Minuten durchgeführt. Gegebenenfalls kann sich nach dem Abkühlen auf 20 bis 25°C eine weitere Abkühlung auf unter 20°C, besonders bevorzugt auf 10 bis 15°C anschließen.

Nach erfolgter Abkühlung wird zwischen 20 Minuten und 3 Stunden, vorzugsweise zwischen 40 Minuten und 2 Stunden, besonders bevorzugt etwa eine Stunde zur Vervollständigung der Kristallisation nachgerührt.

Die entstandenen Kristalle werden abschließend durch Filtrieren oder Absaugen des Lösemittels isoliert. Sollte es erforderlich sein, die erhaltenen Kristalle einem weiteren Waschschrift zu unterwerfen, empfiehlt es sich als Waschlösemittel Wasser oder Aceton zu verwenden. Pro Mol eingesetztes Tiotropiumbromid können zum Waschen der erhaltenen Tiotropiumbromid-monohydrat-Kristalle 0,1 bis 1,0 L, bevorzugt 0,2 bis 0,5 L, besonders bevorzugt etwa 0,3 L Lösemittel Verwendung finden. Gegebenenfalls kann der Waschschrift wiederholt durchgeführt werden. Das erhaltene Produkt wird im Vakuum oder mittels erwärmter Umluft bis zum Erreichen eines Wassergehalts von 2,5 - 4,0 % getrocknet.

Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft daher auch Lösungsformulierungen der oben beschriebenen Art, bei denen kristallines Tiotropiumbromid-Monohydrat eingesetzt wird, welches gemäß vorstehend beschriebener Vorgehensweise erhältlich ist.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen mit Tiotropium-Salzen werden bevorzugt in einem Inhalator der vorstehend beschriebenen Art verwendet, um daraus die erfindungsgemäßen treibgasfreien Aerosole herzustellen. An dieser Stelle sei deshalb noch einmal ausdrücklich auf die eingangs beschriebenen Patentdokumente verwiesen, auf die hiermit Bezug genommen wird.

Wie eingangs geschildert wird eine weiterentwickelte Ausführungsform des bevorzugten Inhalators in der WO 97/12687 und deren Figuren 6 offenbart. Dieser Vernebler (Respimat®) kann vorteilhaft zur Erzeugung der erfindungsgemäßen inhalierbaren Aerosole mit einem Tiotropium-Salz als Wirkstoff eingesetzt werden. Aufgrund seiner zylinderähnlichen Form und einer handlichen Größe von weniger als 9 bis 15 cm in der Länge und 2 bis 4 cm in der Breite kann dieses Device jederzeit vom Patienten mitgeführt werden. Der Vernebler versprüht ein definiertes Volumen der Arzneimittelformulierung unter Anwendung hoher Drücke durch kleine Düsen, so daß inhalierbare Aerosole entstehen.

Im wesentlichen besteht der bevorzugte Zerstäuber aus einem Gehäuseoberteil, einem Pumpengehäuse, einer Düse, einem Sperrspannwerk, einem Federgehäuse, einer Feder und einem Vorratsbehälter, gekennzeichnet durch

- ein Pumpengehäuse, das im Gehäuseoberteil befestigt ist, und das an seinem einen Ende einen Düsenkörper mit der Düse bzw. Düsenanordnung trägt,
- einen Hohlkolben mit Ventilkörper,
- einen Abtriebsflansch, in dem der Hohlkolben befestigt ist, und der sich im Gehäuseoberteil befindet,
- ein Sperrspannwerk, das sich im Gehäuseoberteil befindet,
- ein Federgehäuse mit der darin befindlichen Feder, das am Gehäuseoberteil mittels eines Drehlagers drehbar gelagert ist,
- ein Gehäuseunterteil, das auf das Federgehäuse in axialer Richtung aufgesteckt ist.

Der Hohlkolben mit Ventilkörper entspricht einer in der WO 97/12687 offenbarten Vorrichtungen. Er ragt teilweise in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein und ist im Zylinder axial verschiebbar angeordnet. Insbesondere wird auf die Figuren 1-4 - insbesondere Figur 3 - und die dazugehörigen Beschreibungsteile Bezug genommen. Der Hohlkolben mit Ventilkörper übt auf seiner Hochdruckseite zum Zeitpunkt des Auslösens der Feder einen Druck von 5 bis 60 Mpa (etwa 50 bis 600 bar), bevorzugt 10 bis 60 Mpa (etwa 100 bis 600 bar) auf das Fluid, die abgemessene Wirkstofflösung aus. Dabei werden Volumina von 10 bis 50 Mikroliter bevorzugt, besonders bevorzugt sind Volumina von 10 bis 20 Mikroliter, ganz besonders bevorzugt ist ein Volumen von 15 Mikroliter pro Hub.

Der Ventilkörper ist bevorzugt an dem Ende des Hohlkolbens angebracht, das dem Düsenkörper zugewandt ist.

Die Düse im Düsenkörper ist bevorzugt mikrostrukturiert, d.h. durch Mikrotechnik hergestellt. Mikrostrukturierte Düsenkörper sind beispielsweise in der WO-94/07607 offenbart; auf diese Schrift wird hiermit inhaltlich Bezug genommen, insbesondere auf Figur 1 und deren Beschreibung.

Der Düsenkörper besteht z.B. aus zwei fest miteinander verbundenen Platten aus Glas und/oder Silizium, von denen wenigstens eine Platte einen oder mehrere mikrostrukturierte Kanäle aufweist, die die Düseneinlaßseite mit der Düsenauslaßseite verbinden. Auf der Düsenauslaßseite ist mindestens eine runde oder nicht-runde Öffnung von 2 bis 10 Mikrometer Tiefe und 5 bis 15 Mikrometern Breite, wobei die Tiefe bevorzugt bei 4, 5 bis 6,5 Mikrometern und die Länge bei 7 bis 9 Mikrometern beträgt.

Im Fall von mehreren Düsenöffnungen, bevorzugt sind zwei, können die Strahlrichtungen der Düsen im Düsenkörper parallel zueinander verlaufen oder sie sind in Richtung Düsenöffnung gegeneinander geneigt. Bei einem Düsenkörper mit mindestens zwei Düsenöffnungen auf der Auslaßseite können die Strahlrichtungen mit einem Winkel von 20 Grad bis 160 Grad gegeneinander geneigt sein, bevorzugt wird ein Winkel von 60 bis 150 Grad, insbesondere bevorzugt 80 bis 100°.

Die Düsenöffnungen sind bevorzugt in einer Entfernung von 10 bis 200 Mikrometern angeordnet, stärker bevorzugt in einer Entfernung von 10 bis 100 Mikrometer, besonders bevorzugt 30 bis 70 Mikrometer. Am stärksten bevorzugt sind 50 Mikrometer.

Die Strahlrichtungen treffen sich dementsprechend in der Umgebung der Düsenöffnungen.

Die flüssige Arzneimittelzubereitung trifft wie bereits erwähnt mit einem Eingangsdruck von bis zu 600 bar, bevorzugt 200 bis 300 bar auf den Düsenkörper und wird über die Düsenöffnungen in ein inhalierbares Aerosol zerstäubt. Die bevorzugten Teilchengrößen des Aerosols liegen bei bis zu 20 Mikrometern, bevorzugt 3 bis 10 Mikrometern.

Das Sperrspannwerk enthält eine Feder, bevorzugt eine zylindrische schraubenförmige Druckfeder, als Speicher für die mechanische Energie. Die Feder wirkt auf den Abtriebsflansch als Sprungstück, dessen Bewegung durch die Position eines Sperrglieds bestimmt wird. Der Weg des Abtriebsflansches wird durch einen oberen und einen unteren Anschlag präzise begrenzt. Die Feder wird bevorzugt über ein kraftübersetzendes Getriebe, z.B. ein Schraubschubgetriebe, durch ein äußeres Drehmoment gespannt, das beim Drehen des Gehäuseoberteils gegen das

Federgehäuse im Gehäuseunterteil erzeugt wird. In diesem Fall enthalten das Gehäuseoberteil und der Abtriebsflansch ein ein- oder mehrgängiges Keilgetriebe.

Das Sperrglied mit einrückenden Sperrflächen ist ringförmig um den Abtriebsflansch angeordnet. Es besteht z.B. aus einem in sich radial elastisch verformbaren Ring aus Kunststoff oder aus Metall. Der Ring ist in einer Ebene senkrecht zur Zerstäuberachse angeordnet. Nach dem Spannen der Feder schieben sich die Sperrflächen des Sperrgliedes in den Weg des Abtriebsflansches und verhindern das Entspannen der Feder. Das Sperrglied wird mittels einer Taste ausgelöst. Die Auslösetaste ist mit dem Sperrglied verbunden oder gekoppelt. Zum Auslösen des Sperrspannwerkes wird die Auslösetaste parallel zur Ringebene, und zwar bevorzugt in den Zerstäuber hinein, verschoben; dabei wird der verformbare Ring in der Ringebene verformt. Konstruktive Details des Sperrspannwerkes sind in der WO 97/20590 beschrieben.

Das Gehäuseunterteil wird in axialer Richtung über das Federgehäuse geschoben und verdeckt die Lagerung, den Antrieb der Spindel und den Vorratsbehälter für das Fluid.

Beim Betätigen des Zerstäubers wird das Gehäuseoberteil gegen das Gehäuseunterteil gedreht, wobei das Gehäuseunterteil das Federgehäuse mitnimmt. Dabei wird die Feder über das Schraubschubgetriebe zusammengedrückt und gespannt, und das Sperrwerk rastet selbsttätig ein. Der Drehwinkel ist bevorzugt ein ganzzahliger Bruchteil von 360 Grad, z.B. 180 Grad. Gleichzeitig mit dem Spannen der Feder wird das Abtriebsteil im Gehäuseoberteil um einen vorgegebenen Weg verschoben, der Hohlkolben wird innerhalb des Zylinders im Pumpengehäuse zurückgezogen, wodurch eine Teilmenge des Fluids aus dem Vorratsbehälter in den Hochdruckraum vor der Düse eingesaugt wird.

In den Zerstäuber können gegebenenfalls nacheinander mehrere das zu zerstäubende Fluid enthaltende austauschbare Vorratsbehälter eingeschoben und benutzt werden. Der Vorratsbehälter enthält die erfindungsgemäße wässrige Aerosolzubereitung.

Der Zerstäubungsvorgang wird durch leichtes Eindrücken der Auslösetaste eingeleitet. Dabei gibt das Sperrwerk den Weg für das Abtriebsteil frei. Die gespannte Feder schiebt den Kolben in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein. Das Fluid tritt aus der Düse des Zerstäubers in zerstäubter Form aus.

Weitere konstruktive Details sind in den PCT-Anmeldungen WO 97/12683 und WO 97/20590 offenbart, auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird.

Die Bauteile des Zerstäubers (Verneblers) sind aus einem der Funktion entsprechend geeignetem Material. Das Gehäuse des Zerstäubers und – so weit es die Funktion erlaubt – auch andere Teile sind bevorzugt aus Kunststoff, z.B. im Spritzgießverfahren, hergestellt. Für medizinische Zwecke werden physiologisch unbedenkliche Materialien verwendet.

In den Figuren 1a/b, die identisch sind mit den Figuren 6 a/b der WO 97/12687, ist der Vernebler (Respimat®) beschrieben, mit dem die erfindungsgemäßen wäßrigen Aerosolzubereitungen vorteilhaft inhaliert werden können.

Figur 1 a zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei gespannter Feder, Figur 2 b zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei entspannter Feder.

Das Gehäuseoberteil (51) enthält das Pumpengehäuse (52), an dessen Ende der Halter (53) für die Zerstäuberdüse angebracht ist. In dem Halter befindet sich der Düsenkörper (54) und ein Filter (55). Der im Abtriebsflansch (56) des Sperrspannwerkes befestigte Hohlkolben (57) ragt teilweise in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein. An seinem Ende trägt der Hohlkolben den Ventilkörper (58). Der Hohlkolben ist mittels der Dichtung (59) abgedichtet. Innerhalb des Gehäuseoberteils befindet sich der Anschlag (60), an dem der Abtriebsflansch bei entspannter Feder anliegt. Am Abtriebsflansch befindet sich der Anschlag (61), an dem der Abtriebsflansch bei gespannter Feder anliegt. Nach dem Spannen der Feder schiebt sich das Sperrglied (62) zwischen den Anschlag (61) und eine Abstützung (63) im Gehäuseoberteil. Die Auslösetaste (64) steht mit dem Sperrglied in Verbindung. Das Gehäuseoberteil endet im Mundstück (65) und ist mit der aufsteckbaren Schutzkappe (66) verschlossen.

Das Federgehäuse (67) mit Druckfeder (68) ist mittels der Schnappnasen (69) und Drehlager am Gehäuseoberteil drehbar gelagert. Über das Federgehäuse ist das Gehäuseunterteil (70) geschoben. Innerhalb des Federgehäuses befindet sich der austauschbare Vorratsbehälter (71) für das zu zerstäubende Fluid (72). Der Vorratsbehälter ist mit dem Stopfen (73) verschlossen, durch den der Hohlkolben in den Vorratsbehälter hineinragt und mit seinem Ende in das Fluid (Vorrat an Wirkstofflösung) eintaucht.

In der Mantelfläche des Federgehäuses ist die Spindel (74) für das mechanische Zählwerk angebracht. An dem Ende der Spindel, das dem Gehäuseoberteil zugewandt ist, befindet sich das Antriebsritzel (75). Auf der Spindel sitzt der Reiter (76).

Der oben beschriebene Vernebler ist geeignet, die erfindungsgemäßen Aerosolzubereitungen zu einem für die Inhalation geeignetem Aerosol zu vernebeln.

Wird die erfindungsgemäße Formulierung mittels der vorstehend beschriebenen Technik (Respimat®) vernebelt, sollte die ausgebrachte Masse bei wenigstens 97%, bevorzugt wenigstens 98% aller Betätigungen des Inhalators (Hube) einer definierten Menge mit einem Toleranzbereichs von maximal 25%, bevorzugt 20% dieser Menge entsprechen. Bevorzugt werden pro Hub zwischen 5 und 30 mg Formulierung als definierte Masse ausgebracht, besonders bevorzugt zwischen 5 und 20 mg.

Die erfindungsgemäße Formulierung kann jedoch auch mittels anderer als der vorstehend beschriebenen Inhalatoren, beispielsweise Jet-Stream-Inhalatoren, vernebelt werden.

Beispiele**I. Synthesebeispiel für Tiotropiumbromid-Monohydrat**

In einem geeigneten Reaktionsgefäß werden in 25,7 kg Wasser 15,0 kg Tiotropiumbromid eingetragen. Die Mischung wird auf 80-90°C erhitzt und bei gleichbleibender Temperatur solange gerührt, bis eine klare Lösung entsteht. Aktivkohle (0,8 kg), wasserfeucht, wird in 4,4 kg Wasser aufgeschlämmt, diese Mischung in die Tiotropiumbromid-haltige Lösung eingetragen und mit 4,3 kg Wasser nachgespült. Die so erhaltene Mischung wird wenigstens 15 Min. bei 80-90°C gerührt und anschließend über einen beheizten Filter in einen auf 70°C Manteltemperatur vorgewärmten Apparat filtriert. Der Filter wird mit 8,6 kg Wasser nachgespült. Der Apparateinhalt wird mit 3-5°C pro 20 Minuten auf eine Temperatur von 20-25°C abgekühlt. Mit Kaltwasserkühlung wird der Apparat auf 10-15°C weiter abgekühlt und die Kristallisation durch mindestens einstündiges Nachrühren vervollständigt. Das Kristallisat wird über einen Nutschentrockner isoliert, der isolierte Kristallbrei mit 9 L kaltem Wasser (10-15°C) und kaltem Aceton (10-15°C) gewaschen. Die erhaltenen Kristalle werden bei 25°C über 2 Stunden im Stickstoffstrom getrocknet.

Ausbeute : 13,4 kg Tiotropiumbromid-Monohydrat (86 % d. Th.)

II. Formulierungsbeispiele

100 g Arzneimittelzubereitung enthalten:

Beispiel	Menge an Tiotropium- bromid mit einem Anteil bezogen auf Tiotropium:	Menge an Tiotropium- bromid- Monohydrat mit einem Anteil bezogen auf Tiotropium:	Menge an Benzalkonium- chlorid	Menge an Natrium- edetat	pH-Wert, eingestellt mit HCl (1N)
1	0,099 g	---	10 mg	25 mg	3,0
2	0,006 g	---	10 mg	25 mg	3,0
3	0,099 g	---	10 mg	10 mg	3,0
4	0,006 g	---	10 mg	10 mg	3,0
5	---	0,099 g	10 mg	25 mg	3,0
6	---	0,006 g	10 mg	25 mg	3,0
7	---	0,099 g	10 mg	10 mg	3,0
8	---	0,006 g	10 mg	10 mg	3,0

Der restliche Bestandteil ist Wasser.

Patentansprüche

1. Arzneimittelzubereitung bestehend aus

- einem Tiotropium-Salz als Wirkstoff, in einer Konzentration bezogen auf Tiotropium zwischen 0,0005 und 5 Gew. %, .
- Wasser oder einem Wasser/Ethanol-Gemisch als Lösungsmittel für den Wirkstoff,
- Säure zum Einstellen eines pH-Werts zwischen 2,0 und 4,5,
- einem pharmakologisch verträglichen Konservierungsmittel,
- optional einem pharmakologisch akzeptablen Komplexbildner und/oder Stabilisator und/oder einem und/oder einem pharmakologisch akzeptablen Co-Solvens und/oder andere pharmakologisch akzeptablen Hilfs- und Zusatzstoffen neben dem Konservierungsmittel.

2. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Tiotropiumssalz ein Salz mit HBr, HCl, HJ, Monomethylschwefelsäureester, Methansulfonsäure und/oder p-Toluolsulfonsäure ist.

3. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Tiotropiumbromid ist.

4. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Tiotropiumbromid-Monohydrat ist.

5. Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel Wasser ist.

6. Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel ein Wasser-Ethanol-Gemisch ist mit bevorzugt bis zu 70 Vol.% Ethanol, besonders bevorzugt bis zu 60 Vol.% Ethanol und ganz besonders bevorzugt bis zu 30 Vol.% Ethanol.
7. Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß kein Komplexbildner enthalten ist.
8. Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß kein Stabilisator enthalten ist.
9. Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß Editinsäuresalz in einer Menge von größer 0 bis zu 25 mg /100 ml, bevorzugt von 5 bis kleiner 10 mg /100 ml enthalten ist.
10. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Editinsäuresalz Natriumedetat ist.
11. Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert zwischen 2,5 und 3,5, bevorzugt zwischen 2,7 und 3,3 und ganz besonders bevorzugt zwischen 2,7 und 3,0 liegt.
12. Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration bezogen auf Tiotropium zwischen 0,001 und 3 Gew.%, bevorzugt 0,0005 bis 0,5 Gew.%, besonders bevorzugt 0,0005 bis 0,25 Gew.% und besonders bevorzugt bei 0,001 bis 0.1 Gew. % beträgt.
13. Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel enthält.
14. Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 und 9 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß Co-Solventien und/oder pharmakologisch akzeptablen Hilfs- und Zusatzstoffe neben dem Konservierungsmittel verwendet werden.

15. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung als Hilfsstoff ein Antioxidans enthält.
16. Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß keine Co-Solventien und/oder pharmakologisch akzeptablen Hilfs- und Zusatzstoffe außer dem Konservierungsmittel verwendet werden.
17. Arzneimittelzubereitung enthaltend Wasser, 0,1 Gew.% Tiotropiumbromid, 0,01 Gew.% Benzalkoniumchlorid, 0,05 Gew.% Natriumedetat, welche mit Salzsäure auf einen pH-Wert von 3,0 eingestellt wird.
18. Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 17 zur Verwendung als Arzneimittel zur inhalativen Applikation.
19. Verwendung einer Arzneimittelzubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 18 zur Vernebelung in einem Inhalator gemäß der WO 91/14468 oder einem wie in den Figuren 6a und 6b der WO 97/12687 beschriebenen Inhalator.
20. Verwendung einer Arzneimittelzubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 18 zur Vernebelung in einem Inhalator, der definierte Mengen der Arzneimittelformulierung unter Anwendung von Drücken von 100 bis 600 bar durch eine Düse mit wenigstens einer Düsenöffnung mit einer Tiefe von 2 bis 10 Mikrometer und einer Breite von 5 bis 15 Mikrometern zu einem inhalierbaren Aerosol vernebelt.
21. Verwendung nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß die mindestens eine Düsenöffnung mindestens zwei Düsenöffnungen sind, die in Richtung der Düsenöffnung in einem Winkel von 20 Grad bis 160 Grad gegeneinander geneigt sind.
22. Verwendung nach Anspruch 20 oder 21, dadurch gekennzeichnet, daß die definierten Mengen 10 bis 50 Mikroliter betragen.

23. Verwendung nach einem der Ansprüche 20 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Inhalator eine Größe von 9 bis 15 cm in der Länge und 2 bis 4 cm in der Breite aufweist.

24. Verwendung nach einem der Ansprüche 20 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß die ausgebrachte Masse der Formulierung bei wenigstens 97% aller Betätigungen des Inhalators zwischen 5 und 30 mg mit einem Toleranzbereich von 25% liegt.

25. Verwendung nach einem der Ansprüche 20 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß die ausgebrachte Masse der Formulierung bei wenigstens 97% aller Betätigungen des Inhalators zwischen 5 und 30 mg mit einem Toleranzbereich von 20% liegt.

26. Verwendung nach einem der Ansprüche 24 oder 25, dadurch gekennzeichnet, daß die ausgebrachte Masse bei wenigstens 98% aller Betätigungen des Inhalators erreicht wird.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine treibgasfreie Inhalationsformulierung von in Wasser oder in einem Gemisch aus Wasser und Ethanol gelöstem Tiotropiumbromid bzw. Tiotropiumbromid-Monohydrat und daraus resultierenden treibgasfreien inhalierbaren Aerosolen.